INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-319/V1/19112024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de danicopán (Voydeya®) para el tratamiento, de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab (inhibidores de C5), de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica residual

Fecha de publicación: 19 de noviembre de 2024

Índice

Introducción 1
Danicopán (Voydeya ®) 3
Farmacología 4
Eficacia (27,28) 4
Seguridad (27,28) 6
Discusión 8
Conclusión 11
Grupo de expertos 13
Anexo 14
Referencias 16

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad hematológica rara, adquirida y potencialmente mortal. Su prevalencia varía considerablemente entre estudios, algunas estimaciones la sitúan en hasta 15,9 individuos por cada millón de personas a nivel global mientras que la incidencia anual global de HPN se sitúa en alrededor de 5 a 6 individuos por cada millón de personas. En España se ha reportado una incidencia de 0,6 casos por cada millón de personas. Se trata de una enfermedad que supone a sus pacientes una elevada morbimortalidad que, aunque puede debutar a cualquier edad, suele afectar preferentemente a adultos jóvenes (mediana de edad de 30 años) (1,2) sin diferencias notables en cuanto sexo (3).

La HPN es causada por mutaciones somáticas adquiridas en el gen PIG-A, que codifica una enzima involucrada en el primer paso de la síntesis del glicosilfosfatidil inositol (GPI), sistema que sirve de anclaje de múltiples proteínas a la membrana celular (1). Dos de estas proteínas son CD55 y CD59, reguladoras del sistema del complemento, cuya expresión está disminuida o eliminada en los clones hematopoyéticos que presentan mutaciones en PIG-A.

El sistema del complemento participa en la respuesta inmunitaria, y consta de un conjunto de moléculas plasmáticas implicadas en distintas cascadas bioquímicas, cuyas funciones son potenciar la

respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis, paralizar patógenos y dirigir la lisis de células incluyendo la apoptosis. El sistema puede ser activado a través de tres rutas distintas, la clásica, la de las lectinas y la alternativa. Esto causa la activación de C3, su fragmentación en un fragmento grande, C3b que actúa como opsonina, y otro pequeño, C3a (una anafilotoxina) que promueve inflamación. C3 activado puede promover la vía lítica, que es capaz de dañar las membranas plasmáticas de las células y algunas bacterias. C5a, producida en este proceso, atrae macrófagos, neutrófilos y algunos mastocitos. Actualmente, sabemos que la acción del complemento es el resultado de interacciones entre un complejo grupo de más de 30 glicoproteínas entre los que se encuentran mediadores enzimáticos que activan otras enzimas que generan proteínas centrales de la cascada del complemento, las C3 y C5 convertasas, las cuales rompen C3 y C5, liberando componentes activos que median todas las funciones del complemento, incluyendo opsonización, inflamación y la generación del complejo de ataque a la membrana plasmática. La activación persistente de la vía del complemento, ante la ausencia de CD55 y CD59, proteínas reguladoras de la activación del complemento, conduce a hemolisis crónica intravascular (HIV) con exacerbaciones y a trombofilia, así como a otras complicaciones sistémicas (4,5).

Las manifestaciones clínicas de la HPN derivan principalmente de la anemia hemolítica, la trombosis venosa y la insuficiencia medular asociada (1,6). Los pacientes con HPN pueden tener en su circulación una mezcla de eritrocitos normales resistentes al complemento con otros ligera o marcadamente anormales y sensibles al complemento. La diferencia en la proporción de estas poblaciones de eritrocitos contribuye a la variabilidad de la HIV observada en los pacientes (1,6,7). Los fenómenos tromboembólicos, característicamente recurrentes y de localización atípica (abdominal, visceral, cerebral, cutánea, etc.) ocurren en casi la mitad de los pacientes y constituyen la principal causa de mortalidad de la enfermedad, por delante de las hemorragias o infecciones secundarias a la insuficiencia o aplasia medular (1,2,5). El estar fisiopatológicamente asociada con la aplasia medular provoca que los pacientes con HPN puedan evolucionar o coexistir con diversos grados de insuficiencia medular o más raramente estar asociados con síndromes mielodisplásicos de los que pueden surgir leucemias agudas mieloides (1,2,8).

La exposición a hemoglobina libre en plasma, la depleción de óxido nítrico y la disfunción endotelial son algunos de los factores que contribuyen a una mayor activación plaquetaria y actividad procoagulante y consecuentemente al tromboembolismo venoso (TEV) o arterial (5,6). Estas complicaciones trombóticas pueden producir daño hepático, renal, cardiaco, pulmonar y del sistema nervioso central. Si se comparan con la población general, los pacientes con HPN tienen un riesgo casi 62 veces mayor de sufrir un TEV, y casi seis veces mayor de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) (9,10).

Las demás manifestaciones clínicas se deben a la HIV, que no solo ocasiona anemia y hemoglobinuria, sino también vasculopatía y distonía de la musculatura lisa debido a la depleción de óxido nítrico. Esto puede provocar dolor abdominal, disfagia, hipertensión pulmonar, una disnea desproporcionada para el grado de anemia y disfunción eréctil (4,11–13). Asimismo, la hemoglobinuria crónica y la trombosis microvascular que se producen en la HPN se relacionan con la ERC que pueden presentar estos pacientes, pudiendo además coexistir con episodios de insuficiencia renal aguda.

El único tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad hasta la fecha, continúa siendo el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) (14). Sin embargo, en los pacientes con HPN, el aloTPH se asocia a una elevada morbimortalidad quedando reservado para casos muy seleccionados, en especial aquellos con aplasia medular muy severa y para los que se disponga de un donante adecuado (15). El objetivo principal en el tratamiento de la HPN para todos los pacientes es reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones asociadas.

En este sentido, los inhibidores del complemento terminal C5, como eculizumab y ravulizumab, se consideran el estándar de tratamiento y han contribuido a una mejora sustancial de la calidad de vida de los pacientes con HPN (1,16,17). La última guía clínica actualiza por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), sitúa a ravulizumab como tratamiento farmacológico específico de primera opción debido a su vida más larga (18). Además de

reducir la HIV dependiente de C5 y la necesidad de transfusiones de sangre, los inhibidores de C5 reducen la frecuencia de la trombosis potencialmente mortal. No obstante, aunque estos inhibidores controlan eficazmente la HIV, producen el depósito de la fracción C3b sobre la membrana eritrocitaria, dejando opsonizados a los hematíes (19,20). Dichos eritrocitos quedan marcados para su eliminación por hemólisis extravascular (HEV) dependiente de C3b en el hígado y el bazo. Dicha HEV es la responsable de la persistencia de la anemia o de la dependencia transfusional en el 25-50% de los pacientes tratados con inhibidores de C5, siendo su principal efecto secundario (19). Ya que la HEV no puede ser tratada con corticoides, inmunosupresores ni esplenectomía, la única opción terapéutica es el cambio a inhibidores de la vía alternativa (inhibidores C3 o inhibidores de la función del Factor B) o, la adición de inhibidores de la función del Factor D (20). Bajo el tratamiento con inhibidores del complemento, los pacientes pueden presentar episodios de hemólisis en brecha (BTH, del inglés *breakthrough hemolysis*) (6), caracterizada por la una agudización de la HIV (definida generalmente como un aumento del LDH por encima de dos veces el límite superior de lo normal en pacientes con LDH controlado, recurrencia de los síntomas de HPN o un evento trombótico o la aparición de síntomas típicos de la HPN), debido a una inhibición subóptima del complemento por causas farmacocinéticas o, a una activación del complemento que excede la capacidad inhibitoria de estos fármacos (por ejemplo, secundaria a una infección, a una vacunación o a una situación de estrés como una cirugía) por casusas farmacodinámicas, (14,16). Se estima que entre el 11 % y el 27 % de los pacientes pueden experimentar episodios de BTH durante el tratamiento con eculizumab (21,22), en cambio, con ravulizumab a las dosis aprobadas estos episodios se reducen hasta el 7 % (23). En el manejo de la BTH puede utilizarse también un tratamiento de soporte que incluye transfusiones de concentrados de hematíes, suplementos de ácido fólico y hierro, tratamiento para la trombosis aguda, y en algunos casos, profilaxis antitrombótica (24). Además de los inhibidores C5, recientemente se han autorizado nuevos fármacos para el tratamiento de la HPN, tanto en pacientes tratados con inhibidores C5 como en pacientes sin tratamiento previo de inhibidores C5. Pegcetacoplán , péptido autorizado en 2021, que es un inhibidor de la cascada del complemento por medio de la unión a C3, está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica (25), e iptacopán, autorizado en mayo de 2024, inhibidor del complemento por medio de la unión al Factor B (FB) que evita la activación de la convertasa C3 y la posterior formación de la convertasa C5, y está autorizado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica (26).

Danicopán es un inhibidor selectivo de la función del factor D (FD) del complemento, y que bloquea selectivamente la activación de la vía alternativa del complemento. Otros medicamentos que se consideran opciones terapéuticas a danicopán por incluir dentro de su indicación el tratamiento de los pacientes con HEV persistente a pesar del tratamiento con antiC5 son pegcetacoplán e iptacopán en el abordaje de la HEV persistente que no se resuelve con inhibidores del factor C5 (27). Ver Tabla 1 del Anexo de características diferenciales comparadas con las principales opciones terapéuticas.

Danicopán (Voydeya ®)

Danicopán (Voydeya®) ha sido autorizado de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica residual. Danicopán fue designado «medicamento huérfano» para el tratamiento de la HPN el 12 de diciembre de 2017, y recibió autorización de comercialización por decisión de la Comisión en abril de 2024 (27,28).

Danicopán se comercializa en comprimidos recubiertos con película de 50 mg y 100 mg. La dosis inicial recomendada es de 150 mg tres veces al día, por vía oral (con alimentos), con un intervalo de alrededor de 8 horas (±2 horas) entre sí. La dosis puede aumentarse a 200 mg tres veces al día tras un mínimo de 4 semanas de tratamiento en función de la respuesta clínica. El tratamiento debe comenzarlo un profesional sanitario con experiencia en tratar a pacientes con trastornos hematológicos. No es necesario ajustar dosis para pacientes ≥ 65 años, pacientes con insuficiencia renal leve,

ni pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia renal grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m^2), la dosis inicial recomendada es de 100 mg tres veces al día por vía oral, con un intervalo aproximado de 8 horas (± 2 horas) (28).

Farmacología

Danicopán se une de manera reversible al factor D (FD) del complemento y actúa como inhibidor selectivo de la función del FD. Al inhibir el FD, danicopán bloquea selectivamente la activación de la vía alternativa del complemento, lo que impide la producción de múltiples efectores, incluidos los fragmentos C3, después de la activación de la vía alternativa. Las otras dos vías del complemento (clásica y de la lectina) siguen estando activas. El efecto de danicopán sobre la activación de la vía alternativa es de inhibición del depósito de fragmentos C3 en los glóbulos rojos de los pacientes con HPN. Este depósito es la causa principal de la HEV, que puede ser clínicamente significativa en un pequeño subgrupo de pacientes con HPN que reciben un inhibidor de C5. El mantenimiento de la inhibición de C5 controla las consecuencias fisiopatológicas potencialmente mortales de la activación del complemento terminal que subyacen a la HPN (28).

Eficacia (27,28)

Diseño estudio principal *ALXN2040-PNH-301, ALPHA*

La eficacia de danicopán se ha evaluado en el ensayo clínico (EC) de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo, denominado *ALXN2040-PNH-301 (ALPHA)* (29). En el estudio se incluyeron 86 pacientes con HPN que habían sido tratados con una dosis estable de ravulizumab o eculizumab durante al menos los 6 meses previos, y que tenían anemia (Hb ≤ 9,5 g/dl [5,9 mmol/l]) con un recuento absoluto de reticulocitos (RAR) ≥ 120 × 10^9/l, con o sin transfusiones.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de danicopán en comparación con placebo en el tratamiento de forma combinada con inhibidores de C5 durante 12 semanas para el tratamiento de pacientes con HPN con HEV clínicamente significativa.

Danicopán se administró a una dosis de 150 mg tres veces al día, hasta un máximo de 200 mg tres veces al día, dependiendo de la respuesta clínica. Los pacientes se aleatorizaron para recibir danicopán o placebo tres veces al día con una ratio 2:1 durante 12 semanas (periodo 1 o TP1), además del tratamiento de base con ravulizumab o eculizumab en ambos grupos. Tras 12 semanas de tratamiento, todos los pacientes recibieron danicopán de forma concomitante al tratamiento de base hasta, como máximo, la semana 24 (periodo 2 o TP2). Al final de los periodos de tratamiento (semana 24), se les ofreció a los pacientes ingresar en un periodo de extensión abierto a largo plazo (tratamiento a largo plazo; LTE), y continuaron recibiendo danicopán y el tratamiento de base con ravulizumab o eculizumab. Con respecto a la administración de ravulizumab o eculizumab, se mantuvieron los tratamientos ya establecidos del paciente anteriormente (que no hayan sufrido cambios durante las 24 semanas previas al estudio). La dosis de eculizumab (cada 2 semanas) osciló de 900 mg a 1500 mg, y de ravulizumab (mensual o cada 8 semanas) osciló de 3000 mg a 3600 mg.

La variable principal fue el cambio en el nivel de Hb desde el inicio hasta la semana 12. Las variables secundarias fueron la proporción de pacientes con aumento de la Hb ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en ausencia de transfusiones; la proporción de pacientes que no recibieron transfusiones hasta la semana 12; el cambio medio con respecto al inicio en la puntuación de la escala de evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas, subescala de fatiga (FACIT-Fatiga, del inglés *Functional Assessment of Chronic illnesses Therapy-Fatigue*) en la semana 12; y el cambio medio con respecto al inicio en el recuento absoluto de reticulocitos (RAR) en la semana 12. La ausencia de transfusiones se consideró cumplida solo en los pacientes que no recibieron una transfusión y no cumplieron algunos de los criterios de inclusión del protocolo (Hb < 7 g/dl o Hb < 9 g/dl con presencia de signos y síntomas de gravedad suficientes) sobre el requerimiento de transfusiones desde el inicio hasta el periodo de tratamiento 1 de 12 semanas. Los resultados principales del estudio,

se obtuvieron de TP1 (hasta semana 12), es decir, el periodo comparador con placebo. Los datos a partir de la semana 12 se consideran complementarios.

Los pacientes incluidos debían: tener un diagnóstico confirmado de HPN; evidencia clínica de HEV definida por anemia (Hb ≤ 9,5 g/dl) con un RAR de ≥ 120 x 10^9/l; recibir tratamiento con inhibidores C5 a dosis estables durante al menos los 6 últimos meses; presentar un recuento de plaquetas de ≥ 30.000/ μ L sin transfusión; un recuento absoluto de neutrófilos de ≥ 500/µl; y estar vacunados de *Neisseria meningitidis*.

Quedaron excluidos, entre otros, los pacientes con: historial de trasplantes de órganos mayores como corazón, pulmón, riñón o hígado o TPH; anemia aplásica o fallo de médula ósea que requiriesen tratamientos como TPH, terapia de globulinas anti-timocítica y/o inmunosupresores; que recibiesen otro inhibidor C5 en investigación; presentasen deficiencia en el complemento; trastornos de la sangre como déficit de factores de la coagulación, trombocitopenia púrpura idiopática, enfermedad de *Von Willebrand* etc.; infección viral o bacteriana activa; comorbilidades clínicamente relevantes; alteraciones en laboratorio como ALT > 2 × ULN (límites normales superiores) y bilirrubina directa > 2 × ULN; pacientes con colestasis biliar; pacientes con Hepatitis B (positivo en antígeno superficial [HBsAg] o positivo en anticuerpo [anti-HBc] con anticuerpo [anti-HBs] negativo), o Hepatitis C con anticuerpo HCV positivo, excepto pacientes con tratamiento satisfactorio documentado; pacientes positivos al Virus de la Inmunoeficiencia Humana (VIH)VIH; pacientes con ratio de filtración glomerular (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m^2 o que estuviesen en diálisis; y los pacientes que presentasen hipersensibilidad al fármaco en investigación (danicopán) o a alguno de sus excipientes.

El análisis de la eficacia de la variable principal se llevó a cabo usando un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM, *del inglés Mixed Model Repeated Measures*), que incluía los efectos fijos y categóricos de la interacción entre el tratamiento, la visita de estudio y la visita de estudio por grupo de tratamiento, así como la covariable continua y fija del valor basal de Hb y el historial de transfusiones. Los objetivos secundarios se analizaron por un procedimiento jerarquizado de secuencia fija, con el objetivo de controlar la multiplicidad, con una significación estadística bilateral de 0,05 de cada variable, de forma secuencial.

La aleatorización se estratificó por historial de transfusiones (> 2 o ≤ 2 transfusiones dentro de los 6 meses posteriores a la selección), Hb (< 8,5 g/dl y ≥ 8,5 g/dl) en el momento de cribado, y pacientes japoneses (inscritos en Japón), y no japoneses.

El análisis de eficacia se realizó en la población por intención de tratar (ITT).

Resultados estudio principal

Un total de 86 pacientes participaron en el periodo 1 de tratamiento 1 (TP1), de los cuales 57 pacientes recibieron el tratamiento con danicopán, y 29 el tratamiento con placebo. Al finalizar este periodo, todos los sujetos durante el periodo 2 pasaron a ser tratados con danicopán.

Las características demográficas o iniciales, por lo general, estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento. Los antecedentes médicos de HPN eran similares entre el brazo de tratamiento en evaluación y el brazo de placebo. La edad media de la población fue de 52,8 años para los pacientes que recibieron danicopán desde un principio, y de 52,9 años, para los sujetos que comenzaron el tratamiento con placebo y continuaron después con el medicamento en estudio, con una predominancia de mujeres en ambos brazos (59,6 % y 62,8 % respectivamente). Los niveles medios de Hb al inicio (en ambos brazos) eran de 7,75 g/dl (4,81 mmol/l) y los recuentos medios de reticulocitos eran de 239,40 × 10^9/l. En las 24 semanas anteriores a la primera dosis, 76 pacientes (88,4 %) recibieron transfusiones de concentrado de eritrocitos/sangre completa y el número medio de casos de transfusión fue de 2,6 en ambos brazos de tratamiento.

Al inicio del estudio, entre ambos brazos, 35 (40,7 %) del total de sujetos (n = 86), estaban tratados con eculizumab y 51 (59,3 %) con ravulizumab. En particular, el grupo de danicopán, el 36,8 % estaban siendo tratados con eculizumab, y el 51,7 % con ravulizumab.

Resultados hasta semana 12:

El cambio medio por mínimos cuadrados de la Hb desde el estado basal fue de 2,94 g/dl (1,82 mmol/l) en el grupo de danicopán en comparación con 0,50 g/dl (0,31 mmol/l) en el grupo de placebo. La diferencia entre grupos de tratamiento fue de 2,44 g/dl (1,51 mmol/l) (IC 95 %: 1,69, 3,20; valor de p <0,0001).

Con respecto a las variables secundarias, el aumento de la Hb ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en ausencia de transfusiones fue de 59,9 % para los pacientes tratados con danicopán frente al 0 % para los pacientes tratados con placebo. La diferencia entre tratamientos fue de 46,9 (IC 95 %: 29,2, 64,7; valor de p <0,0001). La proporción de pacientes que no recibió transfusiones fue 83,3 % para grupo tratamiento con danicopán frente a 38,1 % en el grupo placebo, con una diferencia entre tratamientos de 41,7 (IC 95 %: 22,7, 60,8; p = 0,0004). Por último, el RAR fue de -83,8 para grupo tratamiento con danicopán frente a 3,5, con una diferencia de -87,2 (IC 95 %: −117,7, −56,7; valor de p <0,0001). El cambio en la puntuación de la escala FACIT-Fatiga fue de 7,97 para el grupo danicopán y de 1,85 para el grupo placebo, con una diferencia entre grupos de 6,12 (IC 95 %: 2,33, 9,91; p = 0,0021).

Resultados hasta semana 24 (TP2) y en adelante, semana 72 (LTE):

El aumento de la Hb ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en ausencia de transfusiones se mantuvo hasta la semana 24 para el grupo de danicopán. Los pacientes que recibieron placebo en TP1 y cambiaron a danicopán en TP2 (grupo PBO/DAN) mostraron mejoras en los valores medios de Hb desde la semana 13 hasta la semana 24. En la semana 24 el cambio medio por mínimos cuadrados (Error estándar, EE) desde el inicio en Hb fue de 2,95 ± 0,265 g/dl en el grupo DAN/DAN (pacientes tratados desde el principio con danicopán) y de 2,25 ± 0,289 g/dl en el grupo PBO/DAN.

La proporción de pacientes que no recibió transfusiones entre la semana 12 y 24 fue de 80 % para el grupo tratamiento con danicopán (n = 55) y de 83,3 % para el grupo que pasó de placebo a danicopán (n = 24).

La proporción de pacientes en TP2 con ausencia de transfusiones fue del 80 % (n = 44) de pacientes para el grupo DAN/DAN, y del 83,3 % (n = 24) de pacientes para el grupo PBO/DAN. La proporción de pacientes que aumentaron la Hb ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en ausencia de transfusiones para el grupo DAN/DAN en la semana 24 fue de 41, 8 % (n = 23).

El cambio en la puntuación media por mínimos cuadrados en la escala FACIT-Fatiga en la semana 24 fue de 6,19 para DAN/DAN y de 6,15 para el grupo PBO/DAN (IC 95 %: 1,82, 10,49).

Tanto para el grupo DAN/DAN como para el grupo PBO/DAN, los niveles de Hb (g/dl) desde la semana 13 hasta la semana 72 se han mantenido estables.

Seguridad (27,28)

Los principales datos de seguridad de danicopán presentados en la solicitud de comercialización proceden del EC pivotal *ALXN2040-PNH-301, ALPHA* (que incluye los periodos TP1, TP2, y LTE) (29). Además, se han obtenido datos de seguridad agrupados de todos los pacientes expuestos a un régimen similar de danicopán en estudios en fase 2 (Estudio ACH471-101, estudio ACH471-100 y estudio ACH471-103) (30).

En el estudio *ALXN2040-PNH-301*, 86 pacientes fueron expuestos a distintas dosis de danicopán (100 mg, 150 mg y 200 mg) durante como máximo 72 semanas. Un total de 4 participantes en TP1, 3 (5,3 %) del grupo de danicopán, y 1 (3,4 %) del grupo placebo, abandonaron el EC. Todos los abandonos se debieron a Eventos Adversos (EA) relacionados con anomalías hepáticas.

Teniendo en cuenta los datos de la base de datos principal de seguridad, en el TP1, se observaron los datos de seguridad del grupo tratamiento frente a los del grupo placebo. Para el grupo tratamiento se registraron EA en 43 pacientes (75,4 %), de los cuales 12 (21,1 %) se consideraron relacionados con danicopán. En cuanto a EA graves (EAG) se registraron en 3 pacientes (5,3 %). En pacientes que recibieron placebo se observaron EA en 18 pacientes (62,1 %), de los cuales 8

(27,6 %) fueron relacionados con el tratamiento, y se vieron EAG en 2 pacientes (6,9 %). La mayoría de EA fueron de grado 1 y 2, un 17,5 % de participantes del grupo de danicopán presentaron EA de grado 3, mientras que del grupo placebo la proporción fue de un 13,8 %.

En TP2, todos los sujetos pasaron a recibir danicopán. Se registraron EA en 58 pacientes (70,7 %) y EAG en 8 pacientes (9,8 %), de los cuales 10 (12,2 %) fueron relacionados con el tratamiento. Entre los EA de especial interés cabe mencionar la elevación enzimas hepáticas que se observó en 6 pacientes (7,3 %). Un paciente del grupo DAN/DAN abandonó este periodo debido a anomalías hepáticas.

Durante LTE, se observaron EA en un total de 63 pacientes (78,8 %), de los cuales 6 fueron relacionados con el tratamiento (7,5 %); y EAG en 11 pacientes (13,8 %). Entre los EA de especial interés, se produjeron elevaciones de enzimas hepáticas en 2 pacientes (2,5 %). Hubo un abandono del tratamiento debido a un incremento de enzimas hepáticas.

No hubo muertes a lo largo del EC.

Analizando de forma específica TP1, los EA más frecuentes que se observaron en el brazo que recibió danicopán fueron: trastornos gastrointestinales, observados en un 30 % de los pacientes, de los cuales náuseas se observó en un 9 % y vómitos en el 5 %; infecciones, observadas en el 19,3 % de pacientes, de las cuales infecciones del tracto genitourinario fueron un 5,3 % de los pacientes; trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo en el 17,5 % de los pacientes, de los cuales dolor en las articulaciones afectó a un 7 %, y dolor en las extremidades a un 5,3 %; trastornos del sistemas nervioso central (12,3 %), como cefalea, que afectó al 10,5 % de pacientes; trastornos vasculares (8,8 %), de los cuales hipertensión afectó al 5,3 % de sujetos. No se observó una tendencia clara entre EAG y la dosis de danicopán.

Los EA más frecuentes del brazo placebo fueron: trastornos gastrointestinales, observados en un 31 % de los pacientes, de los cuales náuseas se observó en un 10 % de los pacientes, y diarrea en un 10 %, pero no se observaron vómitos; infecciones, observadas en el 24,1 % de pacientes, de las cuales infecciones del tracto genitourinario se vieron en un 3,4% de los pacientes; trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo en el 17,2 % de los pacientes, de los cuales dolor en las articulaciones afectó a un 6,9 % y no se observó dolor en las extremidades; trastornos del sistema nervioso central (17,2 %), como cefalea, que afectó al 10,3 % de pacientes; trastornos vasculares (10,3 %), de los cuales la hipertensión afectó al 3,4 % de sujetos.

El perfil de seguridad de danicopán se mantuvo estable, sin observarse un incremento en los EA a través del tiempo. La aparición de nuevos EA se notificó con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas de tratamiento, incluidos los EA asociados con anomalías de las enzimas hepáticas.

Los EA más relevantes fueron pirexia, incremento de alanina aminotransferasa (ALT) y cefalea, que tuvieron una incidencia muy parecida entre los dos grupos de tratamiento. En TP1, los EA más frecuentes del grupo DAN/DAN fueron cefalea (10,5 %), nauseas (8,8 %), pirexia (5,3 %), incremento de ALT (5,3 %) y dolor en las extremidades (5,3 %). Para el grupo PBO/DAN fueron diarrea (10,3 %), náuseas (10,3 %) y cefalea (10,3 %). El único EA relacionada notificada en ≥ 2 % de los participantes en el período de extensión a largo plazo, fue la trombocitopenia, aunque ambos eventos no fueron graves y se resolvieron sin necesidad de modificar el tratamiento con danicopán, además, no se observó una asociación temporal plausible con el tratamiento.

Se han considerado EA de especial interés las infecciones meningocócicas, debido al mecanismo de acción de danicopán, y debido a que es administrado junto a inhibidores C5, que ya es considerado un riesgo identificado; y, el aumento de enzimas hepáticas (la alanino aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa, ALT y AST, respectivamente), debido a los datos toxicológicos observados en perros y pacientes sanos después de completar un estudio de dosis en la cohorte de dosis más alta (estudio ACH471-002). No se han reportado infecciones meningocócicas. Se reportaron anomalías hepáticas en 8 pacientes (14 %) del grupo de danicopán y en 3 pacientes (10,3 %) del grupo placebo. Dos de estos participantes cumplieron con los criterios de interrupción especificados por el protocolo relacionados con la elevación de las enzimas hepáticas. En TP2, hubo 7 EA de especial interés no graves, 6 (7,3 %)

asociados a anomalías hepáticas. En el período de seguimiento a largo plazo, TP3, hubo dos pacientes que presentaron anomalías hepáticas (2,5 %). La incidencia de incremento en enzimas hepáticas decrece a lo largo del tratamiento.

Discusión

La HPN es una enfermedad que presenta un curso clínico crónico con crisis hemolíticas inducidas por distintos factores y una elevada morbimortalidad debido a la anemia, la hemólisis, la actividad protrombótica y procoagulante. El principal objetivo del tratamiento de la HPN es reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones dado el impacto sistémico de la enfermedad (1). Tradicionalmente, el tratamiento de la HPN ha sido exclusivamente de soporte (corticoides, terapia androgénica, transfusiones de sangre...), siendo la media de supervivencia de los pacientes de 15-20 años, y la trombocitopenia la principal causa de muerte (10). El único tratamiento curativo de la enfermedad hasta la fecha continúa siendo el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). Sin embargo, se reserva a pacientes jóvenes con insuficiencia de la médula ósea debido a la alta morbimortalidad asociada a este trasplante (14).

Actualmente, el tratamiento de la HPN consiste en el uso de inhibidores C5 como eculizumab, autorizado por la EMA en 2007, o ravulizumab, autorizado en 2019. Sin embargo, alrededor de un 25 % de los pacientes siguen necesitando transfusiones de sangre, además de producirse HEV mediada por C3 (1,16–18).

Pegcetacoplán, es un inhibidor C3 del complemento autorizado en 2021 por la EMA. Actualmente, está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presenten anemia hemolítica (25). A diferencia de los inhibidores C5, pegcetacoplán se une tanto a C3 como a C3b, lo que da como resultado la inhibición proximal de la cascada del complemento y el control tanto de la HIV como del HEV, lo que conduce a resultados clínicos adicionales a los inhibidores de C5 (31). Iptacopán es un inhibidor proximal del complemento que se dirige al Factor B (FB), bloqueando la escisión de C3 por la C3 convertasa y así, inhibe selectivamente la vía alternativa, evitando que se produzca HEV (32). Está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica (26). Considerando esto, las indicaciones de pegcetacoplán e iptacopán incluyen a los pacientes objetivo de la indicación de danicopán (17,18,33,34). Danicopán se diferencia de pegcetacoplán e iptacopán en que su uso previsto se realiza en combinación con los inhibidores de C5, mientras que los otros dos medicamentos se utilizan en monoterapia. Adicionalmente, estos últimos pueden ser utilizados por pacientes que hayan recibido o no terapia previa con anti C5.

Danicopán se autorizó en base al EC pivotal *ALPHA*, donde se comparó danicopán en combinación con inhibidores C5 versus placebo con inhibidores C5. Fue un EC de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo, con el objeto de evaluar la eficacia y seguridad de uso de danicopán de forma concomitante al tratamiento con inhibidores C5. Durante la fase controlada con placebo, TP1, danicopán demostró ser superior con respecto al placebo en cuanto al cambio de niveles de Hb desde el inicio hasta la semana 12, con una diferencia de 2,44 g/dl (IC 95 %: 1,69 [1,05], 3,20 [1,99]); p < 0,0001), a favor de danicopán. Adicionalmente, danicopán fue superior con respecto al placebo en las variables secundarias más relevantes, como la proporción de pacientes que incrementaron la Hb en más de 2 g/dl en ausencia de transfusión (59,5 % vs. 0 %), la proporción de pacientes que evitaron transfusión (83,3 % vs. 38,1 %), en el cambio de la Escala FACIT (7,97 vs. 1,85), considerando un cambio de puntuación mayor a 5 como clínicamente significativo, y por último, en el cambio de recuento de reticulocitos (-83,8 vs. 3,5), viéndose una reducción significativa. Durante el período de extensión, TP2, los pacientes que continuaron con danicopán, mantuvieron la eficacia observada durante TP1, mientras que los pacientes que cambiaron de placebo a danicopán, mostraron una mejora en la mayoría de variables observadas, aunque la proporción de pacientes que aumentaron ≥ 2 g/dl en ausencia de transfusión fue menor (41,8 % IC 95 %: 28,65, 55,89) comparado con TP1 (54,4%; IC 95 %: 40,66, 67,64). Estos resultados se trasladaron al periodo de extensión a largo plazo, TP3, donde los resultados de eficacia se mantuvieron en el tiempo. Estos datos se consideran limitados y el solicitante presentará nuevos datos en 2026 (27).

No obstante, el diseño del ensayo *ALPHA* presenta diversas limitaciones. El tamaño de muestra es muy pequeño (n = 86), si bien es cierto que se ha considerado aceptable debido a que se trata de una enfermedad rara. El periodo controlado con el comparador placebo (TP1) fue relativamente breve (12 semanas), ya que es una indicación relacionada con un uso crónico. Para otros EC como PEGASUS (pegcetacoplán) y APPLY-PNH (iptacopán) ha sido de 16 y 24 semanas respectivamente, además, los datos obtenidos a largo plazo se ven afectados debido a la falta de brazo control como comparador.

Los EA más frecuentes observados fueron trastornos gastrointestinales (29,8 %), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (17,5 %), trastornos del sistema nervioso (12,3 %), trastornos generales y afecciones del lugar de administración (10,5 %) y trastornos vasculares (8,8 %). La incidencia de EA en TP1 fue parecida, aunque ligeramente mayor entre los dos grupos de tratamiento, 75,4 % para el grupo de danicopán frente a 62,1 % para el grupo placebo. Hubo una incidencia ligeramente superior de EA relacionados con anomalías hepáticas en el grupo de danicopán (14,0 %) en comparación con el grupo placebo (10,3 %).

Los EA más frecuentes en TP1 en el grupo de danicopán fueron cefalea (10,5 %), náuseas (8,8 %), diarrea (7,0 %) y artralgia (7,0 %). Los EA cuya incidencia fue ≥ 5 % en el grupo de danicopán, y superior a la del grupo placebo, fueron vómitos, pirexia, infección urinaria, aumento de ALT, artralgia, dolor en extremidades, cefalea e hipertensión, de los cuales pirexia, vómitos y dolor en las extremidades son EA ya provocados de fondo por el tratamiento con inhibidores C5. Los EA relacionados con el tratamiento, notificados con mayor frecuencia en el grupo de danicopán (> 3 %) fueron náuseas (7,0 %), pirexia, aumento de ALT, aumento de AST (3,5 %) y cefalea (3,5 %).

Se notificaron EA de grado 3 en el 17,5 % de los participantes del grupo de danicopán frente al 13,8 % de los participantes del grupo placebo. No se notificaron muertes ni casos de infecciones meningocócicas.

En cuanto a las EA graves, 8 (14,0%) pacientes experimentaron 13 EA en el grupo de danicopán y 3 (10,3 %) EA en el grupo placebo. La adición de danicopán a ravulizumab o eculizumab, en general aumenta la incidencia de EA, aunque no parece que lo haga con los EAG y EA de grado ≥ 3. Se observó la presencia de vómitos (5,3 % vs. 0 %), pirexia (5,3 % vs. 0 %) y dolor de las extremidades (5,3 % vs. 0 %) en los pacientes tratados con danicopán y no en los pacientes tratados con placebo. Los EA de especial interés como son la elevación de las enzimas hepáticas y los eventos de BTH, se produjeron con danicopán. La mayoría de eventos no fueron graves (de leves a moderados), y no se consideraron relacionados con danicopán o con los inhibidores C5, todos ellos se resolvieron y no provocaron ningún abandono del ensayo (27).

Pegcetacoplán fue autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que están anémicos después de haber sido tratados con un inhibidor de C5 durante al menos 3 meses, en base al EC *APL2-302* (*PEGASUS*), en la que hace una comparación directa frente a eculizumab (35).Actualmente, la indicación se ha modificado a pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presenten anemia hemolítica en base al EC *APL2-308* (*PRINCE*) (36).

El ensayo *PEGASUS* consiste en un EC de fase III, multicéntrico y aleatorizado, con diseño abierto y comparación activa, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de pegcetacoplán como tratamiento en monoterapia para la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en adultos que estaban en tratamiento con eculizumab y mantenían niveles de Hb inferiores a 10,5 g/dl. Un total de 80 pacientes ingresaron en el período de preinclusión. Al finalizar este período, 41 pacientes fueron asignados al grupo de pegcetacoplán y 39 al grupo de eculizumab (25).

Los pacientes incluidos debían: tener un diagnóstico primario confirmado de HPN mediante citometría de flujo de alta sensibilidad; recibir eculizumab a dosis estables durante al menos 3 meses antes del inicio del estudio, presentaran hemoglobina (Hb) < 10,5 g/dl; un recuento absoluto de reticulocitos (RAR) > 1,0 veces el límite superior de la normalidad; un recuento de plaquetas > 50.000/mm^3 y un recuento absoluto de neutrófilos > 500/mm^3 (37).

Las variables principales y secundarias de eficacia se evaluaron en la semana 16 del estudio. La variable primaria fue la variación del nivel de hemoglobina durante el período controlado aleatorizado (desde el inicio hasta la semana 16) (25).

Como variables de seguridad incluyeron la incidencia y gravedad de los eventos adversos (EA) que ocurrieron durante el periodo de preinclusión en adelante, la incidencia de eventos tromboembólicos y los cambios desde el inicio en parámetros de analíticos y electrocardiográficos.

En cuanto a la eficacia, pegcetacoplán demostró ser superior a eculizumab en términos de cambio en los niveles de Hb desde el inicio hasta la semana 16: el cambio medio ajustado por mínimos cuadrados fue de 2,37 g/dl en el grupo de pegcetacoplán, en contraste con -1,47 g/dl en el grupo de eculizumab, con una diferencia media entre tratamientos de 3,84 g/dl (IC 95 %: 2,33, 5,34; p<0,001) (25,38).

Los EA más comunes observados en el EC durante el periodo controlado en el brazo pegcetacoplán fueron reacciones en el sitio de inyección (36,6 %), infecciones de todo tipo (29,3 %), diarrea (22 %), dolor abdominal (12,2 %) y hemólisis (9,8 %), mientras que para eculizumab fueron infecciones de todo tipo (26 %), hemólisis (23,1 %), cefalea (23,1 %), fatiga (15,4 %), dolor de espalda (10,3 %) y dolor abdominal (10,3 %).

Iptacopán fue autorizado para su indicación en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica en base a un estudio pivotal (*APPLY-PNH*). El ensayo *APPLY-PNH* consistió en un EC fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparativo con inhibidores C5, que reclutó 97 pacientes con PNH con anemia residual (Hb < 10 g/dl) tratados con inhibidores C5 (eculizumab o ravulizumab) al menos durante 6 meses antes de la aleatorización. Durante el periodo de aleatorización de 24 semanas, 62 pacientes recibieron iptacopán (200 mg dos veces al día) y 35 siguieron con el tratamiento de inhibidores C5 (32).

Las variables principales del estudio fueron, el incremento de la Hb ≥ 2 g/dl en ausencia de transfusiones y nivel de Hb ≥ 12 g/dl en ausencia de transfusiones.

Los resultados de eficacia se midieron en la semana 24. Los resultados para iptacopán fueron significativamente mejores que los resultados obtenidos por los inhibidores C5. El 80,3 % (IC 95 %: 71,3, 87,6; p < 0,0001) de los pacientes que recibieron iptacopán aumentaron los niveles de Hb en > 2 g/dl en ausencia de transfusiones, y el 67,0 % (IC 95 %: 56,3, 76,9; p < 0,0001) alcanzaron niveles de Hb ≥ 12 g/dl en ausencia de transfusiones. El beneficio clínico de iptacopán frente a inhibidores C5 fue significativo en todos los subgrupos. El cambio medio ajustado en el nivel de Hb desde el inicio a la semana 24 fue de 3,60 g/dl para iptacopán, con una diferencia con respecto a inhibidores C5 de 3,66 g/dl (IC 95 %: 3,20, 4,12; p < 0,0001).

De los 96 pacientes que completaron el periodo de 24 semanas, 95 entraron en el periodo extendido de 24 semanas. En la semana 48, los pacientes de ambos grupos, tuvieron niveles medios de Hb muy parecidos. Los pacientes inicialmente tratados con iptacopán (que continuaron con este mismo tratamiento en el periodo de extensión), comenzaron con unos niveles basales medios de Hb de 8,93 g/dl (Desviación Estándar = 0,70), y en la semana 24 aumentaron a unos niveles medios de 12,61 g/dl (DE = 1,43) y a 12,19 g/dl (DE = 1,57) en la semana 48. Los pacientes inicialmente tratados con inhibidores C5 que cambiaron a iptacopán a partir de la semana 24, comenzaron con unos niveles basales medios de Hb de 8,85 g/dl (DE = 0,90), en la semana 24 los niveles medios eran de 9,15 g/dl y en la semana 48, los niveles medios de Hb aumentaron a 12,12 g/dl.

Por tanto, los resultados en el EC *APPLY-PNH* demostraron superioridad con respecto a la monoterapia con inhibidores C5. Estos beneficios clínicos se obtuvieron manteniendo la HIV y la HEV inhibida.

Con respecto a la seguridad de iptacopán, los EA relacionados con el medicamento más frecuentemente observados fueron infecciones de todo tipo (38,7 %), cefalea (16,1 %), diarrea (14,5 %), nasofaringitis (11,3 %) y náuseas (9,7 %). Los EAG fueron ligeramente inferiores en el brazo tratamiento (9,7 %) que en el brazo control (14,3 %).

Tanto pegcetacoplán como iptacopán demostraron superioridad frente a monoterapia de inhibidores C5, pero no existen comparaciones directas o indirectas entre danicopán e inhibidores C5 y pegcetacoplán o, entre danicopán e inhibidores C5 e iptacopán. Existe una incertidumbre considerable sobre los beneficios netos comparativos entre estos tratamientos. Sería necesario un EC comparativo de pegcetacoplán e iptacopán frente a la terapia combinada de danicopán + inhibidores C5 (eculizumab o ravulizumab) para determinar la comparabilidad de los tratamientos.

En términos absolutos, a pesar de la heterogeneidad de poblaciones y diferencia en los EC, en el caso de la terapia combinada de danicopán, se produce un aumento de Hb de 2,44 g/dl a las 12 semanas, muy parecido al aumento de Hb de 2,75 g/dl que produce pegcetacoplán a las 16 semanas. En el caso de iptacopán, los resultados también son muy alentadores, ya que el 80,3 % de pacientes que recibieron iptacopán aumentaron los niveles de Hb en ≥ 2 g/dl y un 67,0 % consiguieron niveles de Hb > 12 g/dl. En el caso de la terapia combinada de danicopán, el 59,5 % de pacientes aumentaron Hb > 2 g/dl.

Con respecto al perfil de seguridad, con los tres tratamientos, danicopán, pegcetacoplán e iptacopán, se dan infecciones frecuentes, cefalea y trastornos gastrointestinales. Además, en particular, con danicopán, se ha observado que puede darse un aumento de las enzimas hepáticas, y en el caso de los otros tratamientos como iptacopán se da en menor proporción, con pegcetacoplán no se ha observado.

Por último, a la hora de decidir entre las tres opciones terapéuticas, se deberían tener en consideración características diferenciales entre los tratamientos y preferencias individuales del paciente, siendo relevantes el uso en monoterapia (pegcetacoplán, iptacopán) vs tratamiento combinado (danicopán con inhibidores C5); la vía de administración y pauta posológica: perfusión subcutánea 2 veces por semana (pegcetacoplán), oral 3 veces al día (danicopán), u oral 2 veces al día (iptacopán); el perfil de eventos adversos; o, la utilización de recursos asociados a la administración como requisitos de hospital de día para administración intravenosa (inhibidores C5), o perfusión subcutánea (pegcetacoplán), aunque pueda ser también administrado por el paciente o cuidador si conocen bien la técnica vs autoadministración (danicopán, iptacopán).

Conclusión

Danicopán se ha autorizado como tratamiento concomitante a inhibidores C5 para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica residual en base al ensayo clínico *ALPHA*, EC de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo.

Los resultados del estudio mostraron un aumento de la Hb de 2,94 g/dl (1,82 mmol/l) en el grupo de danicopán en comparación con 0,50 g/dl (0,31 mmol/l) en el grupo de placebo en la semana 12. Con respecto a las principales variables secundarias, todas alcanzaron un valor estadísticamente significativo, se produjo un aumento de la Hb ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en ausencia de transfusiones para un 59,9 % de pacientes tratados con danicopán frente al 0 % para los pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes que no recibió transfusiones fue 83,3 % para grupo tratamiento frente a 38,1% para el grupo placebo, el RAR fue de -83,8 para grupo tratamiento frente a 3,5, y el cambio en la puntuación de la escala FACIT-Fatiga fue de 8,10 para el grupo danicopán y de 2,38 para el grupo placebo.

Con respecto a la seguridad, los EA más frecuentemente notificados han sido trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos, infecciones, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (dolor en las extremidades) y cefalea. También se observó incremento en las enzimas hepáticas.

Los resultados del estudio respaldan la consideración de danicopán en combinación con inhibidores C5 como una opción de tratamiento en pacientes que hayan sido previamente expuestos a inhibidores C5 como eculizumab o ravulizumab. Para este grupo de pacientes, danicopán ofrece una alternativa efectiva y segura para pacientes que presenten HEV manteniendo al mismo tiempo los beneficios clínicos de la inhibición terminal del complemento.

Con respecto a pegcetacoplán e iptacopán, no existe comparación directa entre los tratamientos, ya que los estudios presentados comparan la eficacia y seguridad frente a tratamientos con inhibidores C5, pero no frente a la combinación de danicopán con inhibidores C5. Por lo tanto, y en base a esto, todas estas opciones, danicopán en combinación con inhibidores C5, pegcetacoplán e iptacopán se consideran opciones de tratamiento para pacientes con HPN que presentan anemia hemolítica con el tratamiento de base con inhibidores C5 (eculizumab/ravulizumab).

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Asociación de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPNE), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones terapéuticas.

Nombre	**Danicopán** (27,28)	**Pegcetacoplán** (25,37)	**Iptacopán** (26,32)
Presentación	Comprimido recubierto con película 50 mg y 100 mg.	Solución para perfusión 1080 mg/20ml.	Cápsula dura 200 mg.
Posología	La dosis inicial recomendada es de 150 mg tres veces al día, por vía oral, con un intervalo de alrededor de 8 horas (± 2 horas) entre sí. La dosis puede aumentarse a 200 mg tres veces al día tras un mínimo de 4 semanas de tratamiento en función de la respuesta clínica.	Dos veces por semana (días 1 y 4) como una perfusión subcutánea de 1080 mg con un sistema de bomba de perfusión de jeringa. En los pacientes que cambian a pegcetacoplán desde un inhibidor de C5, durante las primeras 4 semanas, pegcetacoplán se administra en dosis subcutáneas de 1080 mg dos veces por semana, además de la dosis de tratamiento con el inhibidor de C5. Después de 4 semanas, se debe suspender el inhibidor de C5 de forma definitiva antes de continuar con pegcetacoplán en monoterapia.	La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día, uso oral, con o sin comida.
Indicación aprobada en FT o no	Indicado de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica residual.	Indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presenten anemia hemolítica.	Indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica.
Efectos adversos	• Muy frecuentes: cefalea, aumento de enzimas hepáticas, dolor de las extremidades y pirexia. • Frecuentes: hipertensión y vómitos.	• Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, hemólisis, cefalea, mareo, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, artralgia, dolor de espalda y en una extremidad, diversos tipos de reacción en el lugar de inyección (dolor,	• Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, cefales y diarrea. • Frecuentes: infección de tracto urinario, bronquitis, disminución del recuento de plaquetas, mareos, dolor abdominal, náuseas y artralgia.

		eritema, etc.), fatiga, pirexia y complicación de la vacunación. • Frecuentes: sepsis, infecciones, trombocitopenia, neutropenia, hipopotasemia, ansiedad, hipertensión, disnea, epistaxis, dolor orofaríngeo, congestión nasal, eritema, exantema, mialgia, espasmos musculares, lesión renal aguda, cromaturia, ALT y bilirrubina elevadas.	
Utilización de recursos	Administración oral en combinación con inhibidores C5 (perfusión intravenosa)	Vía subcutánea utilizando un sistema de bomba de perfusión de jeringa disponible en el mercado que pueda administrar dosis de hasta 20 ml. Administración dos veces a la semana, generalmente en hospital de día. Puede ser auto administrado (con instrucciones de uso, mantenimiento y reconocimiento de EA), solo en aquellos pacientes que han tolerado bien el tratamiento en centros de tratamiento experimentados.	Administración oral.

Referencias

1. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Vol. 146, Medicina Clinica. 2016. p. 278e1–7.
2. Sun L, Babushok D V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am Soc Hematol [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 25];36–49. Disponible en : http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/1/36/1747550/bloodbld2019000940c.pdf
3. Holers M. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. Clin Inmunol [Internet]. 2003;107(3):140–51. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661603000342
4. Morado M, Freire Sandes A, Colado E, Subirá D, Isusi P, Soledad Noya M, et al. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. Cytom Part B - Clin Cytom. 2017;92(5):361–70.
5. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Rare Disease Advisor [Internet]. Disponible en: https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-epidemiology/
6. Griffin M, Kelly R, Pike A. A review of the treatment landscape in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: where are we now and where are we going? Ther Adv Rare Dis. 2020;1:1–12.
7. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase III randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematol | [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 25];106(1):230–7. Disponible en: https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236877
8. Nakao S, Sugimori C, Yamazaki H. Clinical significance of a small population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in the management of bone marrow failure. Int J oh Haematol. 2016;84(2):118–22.
9. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. Haematologica. 2014;99(5):922–9.
10. Victor M. Moyo, Galina L. Mukhina, Elizabeth S. Garrett RAB. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. Br J Haematol. 2004;126(1):133–8.
11. R. Naithani, M. Mahapatra, P. Dutta, Rajat Kumar, H. Pati VC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence-a retrospective analysis of 18 cases. Indian J Pediatr. 2008;75:575–8.
12. G Socié 1, J Y Mary, A de Gramont, B Rio, M Leporrier CR. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet. 1996;348(9027):573–7.
13. J V Dacie SML. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. Ser Haematol. 1972;3–23.
14. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. J Blood Med. 2023;14(November):613–28.
15. Patriquin C, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 2019;102(1):36–52.
16. Syed S, Khan R, Khurram F, Khan FH, Safi D, Safi SUD. Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction. SAGE Open Med. 2023;11:1–7.
17. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. Medicina (B Aires). 2023;59(9):1–14.
18. Villegas A, Gaya Valls A, et al. Consenso Español para el Diagníostico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. 2023.
19. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. Ann Hematol [Internet]. 2022;101(2):251–63. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00277-021-04715-5

20. Berentsen S, Hill A, Hill QA. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. Ther Adv Hematol. 2019;10:1–20.

21. Hoy SM. Pegcetacoplan: First Approval. Drugs [Internet]. 2021;81(12):1423–30. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40265-021-01560-8

22. Versino F, Fattizzo B. Complement inhibition in paroxysmal nocturnalhemoglobinuria: From biology to therapy. Int J Lab Hematol. 2024;1:43–54.

23. Kulasekararaj A, Brodsky R, Griffin M, Röth A, Piatek C, Ogawa M, et al. P772: Long-Term Ravulizumab Treatment in Complement Inhibitor-Experienced Patients With Pnh Provides Durable Control of Intravascular Hemolysis With Low Incidence of Major Adverse Vascular Events and Death. HemaSphere. 2023;7(S3):e6327336.

24. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233–43.

25. EMA. Ficha Técnica: Aspaveli [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213153802/anx_153802_es.pdf

26. EMA. Ficha Técnica: Fabhalta [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162437/anx_162437_es.pdf

27. European Medicines Agency. European Assessment Report: Voydeya [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voydeya-epar-public-assessment-report_en.pdf

28. AEMPS. Ficha Técnica: Voydeya [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/voydeya-epar-product-information_es.pdf

29. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee Lee LW, Piatek C, Nishimura J ichi, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2023;10(12):e955–65.

30. Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett P, Lee JW, et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. Blood. 2021;138(20):1928–38.

31. EMA. Orphan Maintenanace Assessment Report: Aspaveli. 2021;

32. European Medicines Agency. European Assessment Report: Fabhalta [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fabhalta-public-assessment-report_en.pdf

33. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report: Voydeya. 2024;

34. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report: Fabhalta. 2024;

35. de Latour R, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. Lancet Haematol. 2022;9(9):e648–59.

36. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor–naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Adv. 2023;7(11):2468–78.

37. European Medicines Agency. European Assessment Report: Aspaveli [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aspaveli-epar-public-assessment-report_en.pdf

38. AEMPS. Informe Posicionamiento Terapéutico: Aspaveli [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-107-2023-Aspaveli.pdf